

Primárne progresívna roztrúsená skleróza – diagnostika, klinické aspekty a liečba

MUDr. Ladislav Gurčík, PhD.

Neurologické oddelenie VNsP Levoča

Primárne progresívna roztrúsená skleróza (PPMS) predstavuje približne 10 – 15 % pacientov so sclerosis multiplex. Patofyziológia ochorenia nie je doteraz prebádaná, predpokladá sa odlišný patogenetický podklad ako pri atakovitej forme MS – viac neurodegenerácie, menej zápalu. Súčasné diagnostické kritériá pre definitívnu PPMS zahŕňajú klinickú progresiu trvajúcu minimálne jeden rok, pozitívny MRI nález a intratekálnu syntézu imunoglobulínov triedy IgG a/alebo pozitívnu oligoklonálnu skladbu likvoru. V súčasnosti neexistujú guidelines na liečbu PPMS. Zo širokej plejády terapeutických pokusov nie je doposiaľ favorizovaný žiaden preparát pre nepresvedčivé výsledky klinických štúdií a terapeutické snaženie sa nateraz obmedzuje väčšinou len na ovplyvnenie symptomatiky ochorenia.

Kľúčové slová: primárne progresívna roztrúsená skleróza, neurodegenerácia.

Primary progressive multiple sclerosis – diagnosis, clinical aspects and treatment

Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) accounts for approximately 10–15% of cases of multiple sclerosis. The pathophysiology of the disease has not been elucidated yet; a pathogenetic background different from that in relapsing-remitting MS is assumed, i.e. more neurodegeneration, less inflammation. The current diagnostic criteria for definitive PPMS include clinical progression lasting at least one year, a positive MRI finding and intrathecal synthesis of immunoglobulin G and/or a positive oligoclonal banding in the cerebrospinal fluid. Currently, there are no guidelines on the treatment of PPMS. Because of inconclusive results of clinical trials, no single therapeutic agent has been favoured and therapeutic efforts have so far been limited to interfering with the symptoms of the disease.

Key words: primary progressive multiple sclerosis, neurodegeneration.

Neurol. praxi 2011; 12(5): 321–328

Zoznam skratiek

ATP – adenzinotrifosfát
BPF – brain parenchymal fraction
CCSVI – chronická cerebrospinálna venózna insuficiencia
CD – označenie T lymfocytov
FDA – Food and Drug Administration
GA – glatiramer acetát
LINGO – Leucine rich repeat and Ig domain containing 1 – protein
LL – lesion load
MRS – magnetická rezonančná spektroskopia
MRZ – špecifické IgG protilátky proti neurotrofnému vírusu morbil, rubeoly a varicella zoster
MS – multiple sclerosis
MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite
NAA – N-acetylaspartát
NOGO – receptorový komplex
PKAN – Pantothenate kinase-associated neurodegeneration
PPMS – primárne progresívna roztrúsená skleróza
RRMS – relaps – remitujúca roztrúsená skleróza
SPMS – sekundárne progresívna roztrúsená skleróza
S1P – sfingozin-1-fosfát

Úvod

Sclerosis multiplex (multiple sclerosis, MS) je viacložiskové chronické demyelinizačné ochorenie postihujúce prevažne mladých dospelých následkom autoimunitných a neurodegeneratívnych procesov v CNS, prebiehajúce vo viacerých odlišných formách. Najčastejším subtypom, vyskytujúcim sa u 80–85 % prípadov s MS, je relaps-remitujúca forma (RRMS), pri ktorej dochádza k nárazovým útokom na funkčné systémy CNS, tzv. atakom. V určitom percente takto postihnutých pacientov sa zmení atakovitý priebeh na sekundárne progresívny (SPMS). Pri zriedkavejšom primárne progresívnom priebehu, ktorý možno pozorovať cca u 10–15 % pacientov s MS, býva postupná progresia neurologického postihnutia od počiatku ochorenia bez zjavnej evidencie relapsov a remisíí (Miller a Leary, 2007). Presná prevalencia MS nie je známa, v Českej republike sa odhadovala približne 80–130/100 000 obyvateľov (Havrdová, 2008), avšak podľa doteraz nepublikovaných údajov z jednotlivých MS centier sa zdá prevalencia MS podstatne vyššia – až 160/100 000 v SR a 200/100 000 v ČR. Aj keď pacienti s PPMS tvoria „iba“ 10–15 % všetkých pacientov s MS, vzhľadom na trvale narastajúci výskyt tejto choroby ide o vysoké absolútne číslo. Začiatok klinických prejavov je častejší po 40. roku života a pomer postihnutia žien a mužov je približne rovnaký, naproti tomu pri RRMS začína

ochorenie najčastejšie medzi 20. – 30. rokom života a pomer postihnutia ženy : muži býva 2:1. Existujú aj familiárne viazané prípady PPMS, kedy sa symptomatika rozvíja často ešte pred 40. rokom veku pacienta (Koch et al., 2010). Etiológia ochorenia nie je stále dostatočne prebádaná, zvažujú sa infekčné, imunologické, hormonálne, genetické aj environmentálne vplyvy.

Patológia

V súčasnosti zostáva stále nezodpovedaných mnoho otázok, týkajúcich sa špecifických patologických substrátov pri PPMS. Nie je charakterizovaná typická patológia či definované morfológické črty CNS lézií. Existujúce poznatky upozorňujú na kvalitatívne aj kvantitatívne rozdiely medzi rôznymi subtypmi MS. Ku kvalitatívnym rozdielom patrí napríklad prítomnosť jedného imunopatologického subtypu demyelinizácie, menovite primárnej oligodendrocytarnej degenerácie, u malej skupiny pacientov s PPMS. Kvantitatívne rozdiely medzi PPMS a inými subtypmi zahŕňajú menšiu mieru inflamácie, viac T bunkových infiltrácií, redukovanú reparáciu myelínových pošiev, frekventnejšiu demyelinizáciu kortikálnych oblastí a menej frekventnú demyelinizáciu bielej hmoty, výraznejšiu oligodendrocytárnu stratu a vyššiu úroveň axonálneho poškodenia, čo vyplýva z odlišného patogenetického podkladu –

viac neurodegenerácie, menej zápalu (Brück et al., 2002). Základným kameňom progresie a nezvratnosti ochorenia zostáva deštrukcia axónov s redukciou ich počtu (Rojas, 2009, Miller a Leary, 2007). Demyelinizačné plakety sú pri PPMS rozptýlené v celej CNS, predilektne v optických nervoch, mozgovom kmeni, spinálnej mieche, mozočku, kortexe, či periventrikulárnej bielej hmote. V poslednej dobe je známa patologická heterogenita plakov, ktorá najlepšie reflektuje rôzne imunopatogenetické mechanizmy ochorenia.

Patogenéza ochorenia

V patogenéze PPMS sa predpokladá existencia generalizovaného difúzneho neurodegeneratívneho procesu smerujúceho k progresívnemu axonálnemu poškodeniu pri prevažne inaktívnych plakoch mozgu a miechy (Brück, 2005). Predpokladá sa určitá úloha programovania procesu neurodegenerácie, ktorý môže byť spúšťaný redukovanou aktivitou trofických faktorov (Bjartmar et al., 2003). Tento názor je podporený pozorovaním, že pri PPMS je benefit antiinflatóornej terapie limitovaný (Wiendl et al., 2009, Weiner, 2009). Poškodenie demyelinizovaných axónov je čiastočne mediované získanou neuronálnou kanálopatiou, deficitom ATP, influxom kalcia do nervových vlákien, zvýšenou koncentráciou glutamátu na synapsách, aktiváciou proteáz, či narušenou interakciou axón – glia. Nie je dostatočne preskúmané, akú úlohu v patogenéze PPMS zohrávajú aktivované lymfocyty, prozápalové a zápalové cytokíny, adhézne molekuly, astrocyty či mikroglia. Akútne lézie sú v obraze magnetickej rezonančnej spektroskopie (MRS) charakterizované redukciou N-acetylaspartátu (NAA), čo je charakteristický marker axonálnej straty pri neurodegeneratívnom procese, pričom bol zistený korelát medzi redukciou NAA a disabilitou pacienta s PPMS (Narayana et al., 1998, Ingle et al., 2002). V poslednej dobe sa skúma význam atómov železa pri explanácii patofyziologickej podstaty ochorenia. Zvýšená akumulácia železa bola pozorovaná pri viacerých neurodegeneratívnych chorobách, ako napr. Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, Huntingtonova chorea či PKAN. Železo je mediátorom neurotoxicity, podporuje tvorbu voľných radikálov a môže sa priamo podieľať na patofyziológii neurodegenerácie pri PPMS (Craelius et al., 1982, Drayer et al., 1987). Predpokladá sa, že korelátom zvýšeného ukladania železa sú T2 hypointenzity v sivej hmote mozgu (Burgetová et al., 2010). V posledných rokoch bola viacerými autormi ako jedna z možných príčin MS (aj v súvislosti so zvýšenou akumuláciou železa v mozgu) postulovaná teória chronickej cerebrospinálnej venózneho insuficiencie (CCSVI). V snahe konfirmovať túto

hypotézu merali Meyer a kol. u pacientov s MS intrakraniálny venózne tlak pomocou oftalmodynamometrie a výsledky porovnávali so zdravými jedincami a pacientami s elevovaným ICP. Zdraví jedinci a pacienti s MS mali nameraný normálny venózne tlak na rozdiel od pacientov s elevovaným ICP. Teória CCSVI nepodporili ani závery trojito zaslepeného štúdie s využitím extra- a transkraniálnej duplexnej sonografie jugulárnych, vertebrálnych a cerebrálnych vén, či ďalšej štúdie s využitím MR venografie (Meyer et al., 2011, Mayer et al., 2011, Zivadinov et al., 2010). Možnosť vplyvu venózneho refluxu v jugulárnych vénach na patogenézu MS nie je však v žiadnom prípade zavrhnutá a v súčasnosti prebiehajú ďalšie štúdie za účelom potvrdenia a terapeutického ovplyvnenia tohto fenoménu (Nosál a kol., 2010).

Klinické príznaky, priebeh a prognóza ochorenia

PPMS postihuje asi 10 – 15 % pacientov so sclerosis multiplex s typickým začiatkom po 40. roku života. Základným rysom je neprítomnosť atakov, ktoré sú súčasťou klinického obrazu pri RRMS forme. U pacientov s PPMS dochádza k pomalej kumulácii neurologickej disability. Často sa pozoruje tendencia k progresii v jednom funkčnom systéme. Najbežnejším klinickým prejavom je progredujúca spastická paraparéza, ktorá býva prítomná až u 80 % pacientov. Približne u 20 % postihnutých sa pozoruje ataxia a adiadochokinéza. Medzi ďalšie symptómy patria rôzne typy porúch senzitivity, generalizovaná svalová slabosť, svalové spazmy, dysartria, dysfágia, bolesť, únava, sfinkterové ťažkosti (Rojas, 2009). Thompson uvádza v štatistike kohorty pacientov s PPMS výskyt paraparézy v 83 %, kmeňových príznakov v 19 %, mozočkovej symptomatiky v 9 %, hemiparézy v 6 %, poškodenia vizu v 1 % a kognitívnych porúch v 1 % (Thompson, 2004). Často ide o príznaky zo strany poškodenia spinálnej miechy, ktoré bývajú zvyčajne sprevádzané urologickými ťažkosťami charakteru parciálnej inkontinencie. Spomenuté príznaky pomaly progredujú minimálne počas jedného roka. Vo všeobecnosti je prognóza pri PPMS odlišná ako pri RRMS. Pri PPMS začínajú pacienti pociťovať symptómy obyčajne vo vyššom veku a sú schopní chodiť roky po stanovení diagnózy, hoci táto sa s postupom času a progresiou ochorenia zhoršuje. Zhoršovanie schopnosti chodiť je bežným zneschopňujúcim symptómom pacientov s PPMS. Tremlett et al. vo svojej práci uvádzajú, že približne 25 % pacientov chodí bez paličky aj po 25 rokoch trvania choroby, ale 25 % vyžaduje jednostrannú

intermitentnú alebo konštantnú oporu (EDSS 6) už po 7,3 rokoch trvania choroby (Tremlett et al., 2005). Iní autori identifikovali v skupine 552 pacientov s PPMS prediktory pomalšej progresie ochorenia. Jedným z nich je prítomnosť senzitivných príznakov na začiatku ochorenia, čo je asociované s dlhším časovým intervalom aj s vyšším vekom dosiahnutia EDSS 6 (Koch et al., 2009). V literatúre je popísaná lepšia prognóza u cca 10 % PPMS pacientov s neprítomnosťou oligoklonálnej skladby likvoru (Zeman et al., 1996).

Diagnostika ochorenia

PPMS nemá remituujúcu symptomatiku, preto je určenie správnej diagnózy náročný a dlhodobý proces, pri ktorom je potrebná dôkladná analýza anamnestických údajov a ich komparácia s výsledkami paraklinických vyšetrení – likvoru, evokovaných potenciálov a MRI. Anamnéza postupnej progresie vyššie uvedených neurologických príznakov je pre ochorenie charakteristická. Pri stanovení diagnózy PPMS je potrebný údaj o trvaní príznakov minimálne jeden alebo viac rokov, čo oneskoruje stanovenie diagnózy a býva pre pacienta stresujúce. V likvore býva prítomná oligoklonálna skladba, avšak malé percento – cca 10 % pacientov nemá v likvore prítomnú imunologickú abnormalitu. MRI zobrazuje lézie hlavne v oblasti mozgových štruktúr a cervikálnej miechy. Nálezy na MRI skenoch varujú od pacienta k pacientovi, doposiaľ nie je možné u konkrétneho prípadu postulovať na základe samotných MRI snímkov subtyp MS.

V roku 2001 skupina expertov z celého sveta definovala kritériá pre správnu diagnózu MS – "McDonaldove kritériá". Predstavovali významný medzník v diagnostickom procese MS, najmä pre rozpoznanie diseminácie lézií v čase, pre objasnenie významu diagnostiky spinálnych lézií a pre spresnenie diagnostiky primárne progresívneho ochorenia.

Revízia McDonaldových diagnostických kritérií v roku 2005 zjednodušila a urýchlila diagnostiku PPMS pri zachovaní adekvátnej senzitivity a špecificity. Podľa poslednej revízie z roku 2010 sa na potvrdenie diagnózy PPMS odporúča nahradiť predchádzajúce imaging kritériá novými MAGNIMS kritériami pre disemináciu T2 lézií v priestore a tiež ustupuje význam evokovaných potenciálov (Polman et al., 2011).

Revidované McDonaldove diagnostické kritériá pre PPMS z roku 2010:

- **Progresia ochorenia počas jedného roka** (stanovená retrospektívne alebo prospektívne)

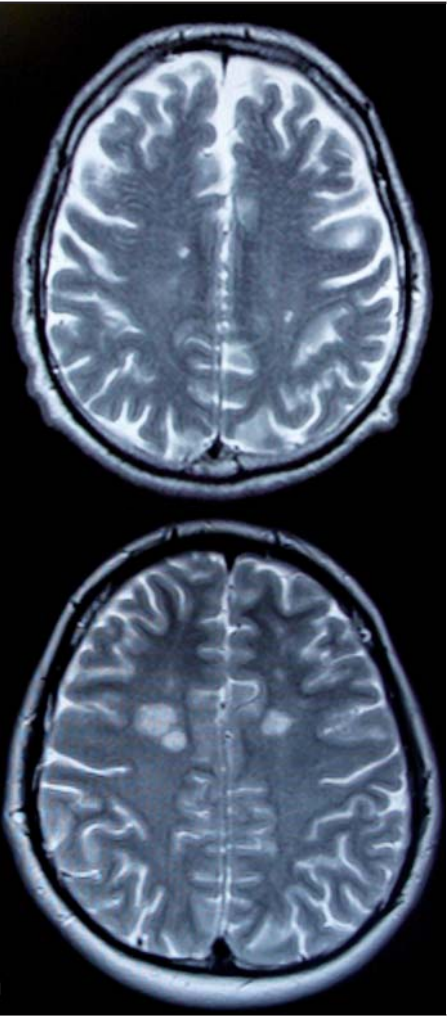
■ **Plus 2 z nasledujúcich 3 kritérií^a:**

- A – dôkaz diseminácie v priestore v mozgu: ≥ 1 T2 lézia^b v najmenej 1 MS charakteristickej oblasti periventrikulárne, juxtakortikálne alebo infratentoriálne
- B – dôkaz diseminácie v priestore v spinálnej mieche: ≥ 2 T2 lézie^b v spinálnej mieche
- C – pozitivita likvoru: dôkaz oligoklonálnych pásov izoelektrickou fokusáciou a/alebo elevácia IgG indexu

(vysvetlivky: a - symptomatické lézie sa nepočítajú, ak sú príznaky z postihnutia mozgového kmeňa alebo spinálnej miechy; b - pri léziách sa nevyžaduje vychytávanie gadolína)

Bednářová a Štourač skúmali prevalenciu MRZ reakcie v likvore pacientov s PPMS a RRMS. Vo svojej práci zistili, že negatívna MRZ reakcia nevylučuje možnosť diagnózy MS. Zistili jej častejšiu prítomnosť pri RRMS (v 56 %) než pri PPMS (v 20 %), čo môže podporiť hypotézu o odliš-

Obrázok 1. U pacientov s PPMS je v MRI obrazoch často prítomný menší lesion load a výraznejšie difúzne abnormality (hore) ako pri RRMS (dole)



Tabuľka 1. Sumár MRI čít pri jednotlivých subtypoch MS (podľa Nijeholt et al., 1998)

Meranie	PPMS	SPMS	RRMS
Výskyt v mozgu			
Fokálne T2 lézie	menej	mnoho	mnoho
Enhancujúce lézie	zriedkavé	časté (ak navyše relapsy)	časté
Fokálne T1 lézie	málo	mnoho	pomerne málo
Difúzne abnormality	frekventné	variabilné	zriedkavé
Ventrikulárne rozšírenie	minimálne	mierne alebo výrazné	minimálne
Výskyt v spinálnej mieche			
Fokálne T2 lézie	frekventné	frekventné	frekventné
Fokálne T1 lézie	nikdy	nikdy	nikdy
Difúzne abnormality	frekventné	variabilné	zriedkavé
Atrofia miechy	mierna	významná	minimálna

nej patogenéze a prognóze oboch foriem MS a môže slúžiť aj ako doplnkový diferenciálne diagnostický marker. Uvedené vyšetrenie však nenahrádza stanovenie oligoklonálnych pásov (Bednářová a Štourač, 2009).

Informácie ohľadom imunologických nálezov pri PPMS sú v porovnaní s ostatnými MS formami kusé. V imunologickom profile nie sú špecifické nálezy vrátane zmien hladín cytokínov alebo adhézných molekúl.

Pacienti s PPMS vykazujú v MRI obrazoch menej cerebrálnych lézií v T2 vážení, ktoré sú menšieho rozsahu ako pri iných priebehoch MS a cca 85 % z nich má priemer do 0,5 cm (obrázok 1). Pacienti majú okrem menšieho počtu T2 lézií aj menší počet T1 hypointenzít a nižšiu frekvenciu Gd-enhancujúcich akútnych lézií než pacienti s SPMS napriek porovnateľnej miere disability. Kortikálne lézie bývajú tiež častým nálezom pri PPMS (obrázok 2) a ich množstvo koreluje v čase s rozsahom kortikálnej atrofie a stupňom klinickej disability počas dvoch rokov trvania choroby (Calabrese et al., 2009). Pri PPMS môžu byť izolované abnormality v spinálnej mieche – T2 hyperintenzity, difúzne abnormality signálu a mierne

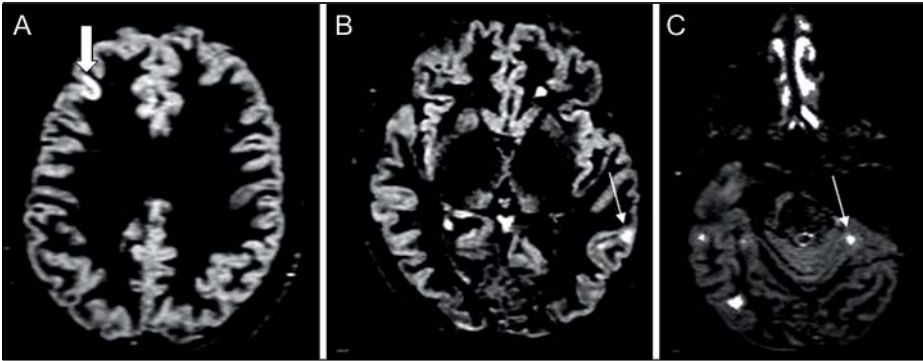
vyjadrená atrofia miechy aj v prípadoch, kedy nie sú detegovateľné plaky v mozgu.

Sumár MRI nálezov pri jednotlivých subtypoch MS podľa Lycklama a Nijeholt et al. je znázornený v tabuľke 1.

Na objasnenie pôvodu patológie sa začínajú v posledných rokoch využívať novšie MRI techniky, napr. magnetizačný transfer (MTI), difúzne vážený obraz (DWI), magnetická rezonančná spektroskopia (MRS), perfúzne vážený obraz (PWI), relaxometria a funkčná MRI (fMRI) (Vaněčková et al., 2010). Tieto techniky dokážu odhaliť početné abnormality v normálne vyzerajúcom klasickom MRI obraze a majú vyššiu senzitivitu aj špecifickosť na detekciu cerebrálnych či medulárnych lézií pri PPMS (Ingle et al., 2002).

Burgetová a kol. vo svojej analýze pomocou MR relaxometrie predpokladajú ukladanie depozít železa v nucleus caudatus a putamen vo väčšej miere než pri zdravej kontrole a zistili tiež predilekciu ukladania železa vľavo. Je možné, že v snahe postihnúť neurodegeneratívnu zložku u pacientov s MS, u ktorých sa dokázala zvýšená akumulácia železa, to môže nakoniec viesť k otvoreniu celkom nových možností liečebnej stratégie

Obrázok 2. Axiálne double – inversion recovery zobrazenia troch pacientov s PPMS. Hrubá šípka (A) znázorňuje špirálovitú léziu sledujúcu profil gyrálneho kortexu. Tenké šípky ukazujú oválne lézie v cerebrálnom (B) a cerebellárnom (C) kortexe (podľa Calabrese et al., 2009)



pri PPMS. V súčasnej dobe sa už skúšajú v liečbe neurodegeneratívnych chorôb antioxidanty a cheláty, ktoré viažu voľné železo a je teoreticky možné, že by sa táto terapia mohla aplikovať aj u časti pacientov s MS (Burgetová et al., 2010).

V diferenciálnej diagnostike je potrebné vylúčiť rad neurodegeneratívnych či metabolických ochorení (spinocerebellárna ataxia, progresívna familiárna paralýza, adultná forma leukodystrofie, mitochondriálne poruchy...), nádory, cievne malformácie či iné autoimunitné ochorenia (Havrdová, 2008).

Terapia

Pri PPMS nie sú anamnesticky ani klinicky rozpoznateľné ataky, príznaky sa zhoršujú postupne a počet MRI lézií v mozgu a mieche môže byť v určitom časovom intervale vo forme platô. Pretože všetky v súčasnosti u nás schválené DMD skupiny liekov sú zamerané primárne na redukciu inflamácie v mozgu a spinálnej mieche, nie sú veľmi efektívne pri chorobe, v patogeneze ktorej inflamácia nedominuje. Doposiaľ nebolo potvrdené spomalenie priebehu PPMS podávaním DMD či inej terapie, preto neexistujú guidelines na spomalenie progresie tohto ochorenia. V posledných rokoch bolo na tomto poli realizovaných niekoľko menších aj rozsiahlejších klinických štúdií a stále pokračuje záujem o dosiahnutie úspechu v tomto smere. V štúdiách zameraných na liečbu RRMS porovnávajú investigátori také kritériá ako je množstvo nových lézií, množstvo aktívnych lézií v MRI obraze, počet relapsov za určité časové obdobie, stupeň disability, obratnosť ruky či schopnosť chôdze, pričom niektoré z týchto atribútov sú pri PPMS využiteľné len obmedzene alebo vôbec nie.

Doposiaľ bolo na poli výskumu liečby pri PPMS realizovaných niekoľko menších štúdií s aplikáciou interferónu beta 1a aj 1b a jedna rozsiahla štúdia s aplikáciou glatiramer acetátu, ktoré nepreukázali jednoznačný efekt liečby na spomalenie progresie ochorenia. Výskumy pokračujú na viacerých frontoch, no zatiaľ nebol dokázaný benefit pri použití cyklofosfamidu, metylprednisolonu, mitoxantrónu, azatioprinu, metotrexatu či cladribinu. Určité zlepšenie bolo pozorované po aplikácii intravenózneho imunoglobulínu, rituximabu, fingolimodu, či imunoablácie s podporou autológnych hematopoetických kmeňových buniek. V budúcnosti sa ako liečebná alternatíva predpokladá aplikácia monoklonálnych protilátok natalizumabu alebo alemtuzumabu, hoci ich terapeutický účinok je namierený primárne proti inflamačným procesom. Neurodegenerácia je druhou tvárou MS, pri PPMS však pravdepodobne

dobne tou dôležitejšou a na jej ovplyvnenie sa v súčasnosti vynakladá nemálo úsilia. V tomto smere sa skúšajú bunkové transplantácie do miest veľkých lézií CNS, aplikácia rastových faktorov, užívanie látok blokujúcich apoptózu nervových buniek, preparátov ovplyvňujúcich vápnikové kanály, scavengerov voľných radikálov... Jedným zo sľubných cieľov sa javí blokáda molekúl NOGO a LINGO-1 (Vachová, 2009).

Vzhľadom na nedostatočný efekt DMD liečby je na mieste zvažovať symptomatickú terapiu. Ide predovšetkým o ovplyvnenie spasticity centrálné pôsobiacimi myorelaxanciami (baklofén perorálne aj intratekálne, tizanidin, tetrazepam, u nás neschválená liečba botulotoxínom). Zo symptomatickej terapie sa odporúčajú antidepresíva, pri frekvencii ev. urgencii močenia anticholinergiká, lokálne aplikovaný botulotoxín ev. čistá intermitentná katetrizácia. Pri mozočkových príznakoch možno skúsiť klonazepam, jeho sedatívny účinok však môže zvýrazniť pocit únavy. V snahe o ovplyvnenie symptómov ochorenia (spasticita, bolesť, tremor, noktúria) sa skúšajú aj produkty na báze kannabionidov či naltrexonu. Ku komplexnej starostlivosti o pacienta patrí rehabilitácia, psychoterapia a sociálne poradenstvo (Havrdová, 2008).

Jednotlivé klinické štúdie pri PPMS

Interferón beta-1a

Bola realizovaná dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia na 50 pacientoch s MRI nálezom viac ako 2 lézií, pozitívnym likvorom, VEP a EDSS 2,0–7,0. Terapeutický efekt nebol potvrdený ani klinicky (zastavenie progresie EDSS) ani zobrazovacími vyšetreniami (lesion load, plocha miechy, BPF, MSFC), bol však trend pre redukciu zmien na MRI a lepšiu funkciu ruky pri liečbe Avonexom 30 µg/týždeň oproti ostatným dvom skupinám (Leary et al., 2005).

Interferón beta-1b

Existujú limitované údaje týkajúce sa liečby PPMS interferónom beta-1b. Boli vykonané iba dve monocentrické, placebo kontrolované štúdie, ktoré nezistili spomalenie progresie disability u pacientov s PPMS. V jednej štúdii sa skúmal terapeutický efekt u 73 pacientov počas 2 rokov, ale nezistil sa rozdiel v progresii disability. Skupina, ktorej bol podávaný liek, mala redukovaný výskyt MRI lézií a lepšie skórovanie v obratnosti ruky, kognitívnych funkciách aj chôdzi, rozdiel však nebol štatisticky významný (Rojas et al., 2010). Na druhej strane, vzorka pacientov v štúdii bola primárne na vykonanie definitívnych

záverov účinnosti interferónu beta-1b u pacientov s PPMS a jeho zamietnutie v tejto indikácii nie je definitívne, pretože je potrebné vykonať štúdiu na reprezentatívnej skupine pacientov.

Glatiramer acetát (GA)

V roku 2007 boli publikované výsledky medzinárodnej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovannej štúdie PROMiSe u 943 pacientov s PPMS, kde sa sledoval efekt liečby glatiramer acetátom v dávke 20 mg denne počas troch rokov na EDSS a MRI obraz. Štúdia bola predčasne ukončená vzhľadom na interim analýzy nepravdepodobnosti štatisticky významných výsledkov. V čase zastavenia štúdie malo ukončené 2-ročné obdobie liečby 757 pacientov a pozoroval sa trend pre redukciu počtu a veľkosti Gd-enhancujúcich lézií v liečenej skupine. Post hoc analýzy naznačujú, že GA môže spomaliť klinickú progresiu u mužov, ktorí vykazujú rýchlejšiu progresiu, ak nie sú liečení (Wolinski et al., 2007).

Intravenózne imunoglobulín

U pacientov s RRMS formou ochorenia bola dokázaná účinnosť tejto liečby – redukcia počtu relapsov a progresie disability. Bola vykonaná štúdia u 231 pacientov s progresívnou formou MS, pričom iba 34 z nich malo PPMS a zvyšných 197 SPMS. Pacienti mali podaný imunoglobulín i.v. v dávke 0,4 g/kg alebo placebo 1x mesačne počas 24 mesiacov. Liečba bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná. Zo záverov štúdie vyplýva, že intravenózne imunoglobulín aplikovaný v mesačných intervaloch môže spomaliť progresiu ochorenia u pacientov s PPMS (Pohla et al., 2007).

Rituximab

Predstavuje monoklonálnu protilátku proti CD 20+ B lymfocytom, pri ktorej je dokázaná účinnosť v redukcii aktivity ochorenia pri RRMS. Účinok rituximabu je zameraný na zničenie zreých B lymfocytov s ušetrením populácie kmeňových, pre-B lymfocytov a plazmatických buniek. V roku 2009 boli publikované výsledky rozsiahlej dvojito zaslepenej, placebo kontrolovannej štúdie u 439 pacientov s PPMS s postihnutím pyramídovej dráhy FS >2 a chôdze, s pozitívnou likvoru a úrovňou EDSS 2,0–6,5. Bolo zaznamenané štatisticky nesignifikantné mierne spomalenie progresie ochorenia oproti placebo – 38,5 % versus 30,2 % a v sekundárnych endpointoch bola zistená redukcia aktívnych cerebrálnych lézií v liečenej oproti placebo skupine. Hoci výsledky spomalenia progresie neboli štatisticky významné,

závěrečná analýza všetkých podskupín naznačuje, že selektívna deplécia B lymfocytov môže spomaliť progresiu ochorenia u mladších PPMS pacientov s prevažne inflamatórnymi léziami na MRI (Hawker et al., 2009).

Fingolimod – FTY 720

Ide o štruktúrally analóg myriocinu, produktu askomycéty *Isaria Sinclairia*, stavbou sa podobá sfingozínu. Účinkuje ako funkčný antagonist S1P1 receptora (kompetitívne ho vytesní z povrchu lymfocytov), ktorý je dôležitý pre vycestovanie lymfocytov z lymfatických uzlín do obehu. (Váchová, 2009). FTY preniká aj cez HEB, za ktorou môže vykazovať neuroprotektívne účinky, preto je testovaný tiež u pacientov s PPMS (Talantyre et al., 2008). Predbežné výsledky v štúdiách fázy II sú sľubné, vážnym problémom však boli dve úmrtia pacientov počas liečby na primoinfekciu vírusom varicella – zoster a encefalitidu vyvolanú herpes simplex vírusom (Kleischnitz et al., 2008).

Imunoablácia

V malej nekontrolovanej štúdií bola pacientom s PPMS aplikovaná vysokodávkovaná imunosupresívna liečba, tzv. imunoablácia, s podporou autológnych hematopoetických kmeňových buniek, pričom 2/3 z nich nevykazovali v priebehu troch rokov progresiu.

Fampridine

Fampridine-SR (AMPYRA) je selektívny blokátor draslíkových neuronálnych kanálov, ktorého terapeutický efekt sa skúmal v liečbe MS a úrazov miechy. Ide o tabletovú formu s postupným uvoľňovaním 4-aminopyridínu. V klinických štúdiách bol zistený benefit liečby na symptómy ochorenia u pacientov s MS (bez ohľadu na subtyp ochorenia) – schopnosť chôdze a svalová slabosť. Liek je od januára 2010 v tejto indikácii schválený FDA.

Záver

V súčasnosti naďalej trvá snaha o vysvetlenie subcelulárnej až molekulárnej podstaty a spomalenie priebehu menej častého a terapeuticky horšie ovplyvniteľného subtypu roztrúsenej sklerózy – PPMS. Počet pacientov s týmto variantom ochorenia nie je nízky a svetová neurológia aj farmaceutický priemysel napriek nemalému úsiliu a množstvu vykonaných klinických štúdií nedospeli zatiaľ k všeobecnému konsenzu v situácii, v ktorej sú možnosti ovplyvnenia procesu neurodegenerácie v CNS (ten prevažuje u pacientov s PPMS) veľmi sporné a štatisticky ťažko preukázateľné.

Literatúra

1. Bednářová J, Štourač P. Intratekálna syntéza špecifických a tivirových protilátok u atakovitého a primárne chronického progresívneho průběhu roztroušené sklerózy. *Neurol prax* 2009; 10(5): 279–281.
2. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci* 2003; 206: 165–171.
3. Brück W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252(Suppl 5): 10–15.
4. Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2002; 8: 93–97.
5. Burgetová A, Seidl Z, Vaněčková M, Krásenský J, Horáková D. Magnetická rezonanční relaxometrie u roztroušené sklerózy – měření T2 relaxačního času v centrální šedé hmotě. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(1): 26–31.
6. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Barachino L, Romualdi C, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M. Cortical lesions in primary progressive multiple sclerosis A 2-year longitudinal MR study. *Neurology* 2009; 72: 1330–1336.
7. Craelius W, Migdal WM, Lussenhop CP, Sugar A, Mihalakis I. Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *Arch Patol Lab Med* 1982; 106(8): 397–399.
8. Drayer B, Burger P, Hurwiz B, Dawson D, Cain J. Reduced signal intensity on MR images of thalamus and putamen in multiple sclerosis: increased iron content? *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149(2): 357–363.
9. Havrdová E. Roztroušená skleróza. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(2): 121–132.
10. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabrese PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460–471.
11. Ingle GT, Thompson AJ, Miller DH. Magnetic resonance imaging in primary progressive multiple sclerosis. *JRRD* 2002; 39(2): 261–272.
12. Kleischnitz C, Meuth GS, Wiendl H. The Trials and Errors in MS Therapy. *Int MSJ* 2008; 15: 79–90.
13. Koch M, Zhao Y, Yee I, Guimond C, Kingwell E, Rieckmann P, Sadovnick D, Tremlett H. Disease onset in familial and sporadic primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(6): 694–700.
14. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73(23): 1996–2002.
15. Leary MS, Thompson AJ. Primary Progressive Multiple Sclerosis Current and Future Treatment Options. *CNS Drugs* 2005; 19(5): 369–374.
16. Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, Ziemann U. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(4): 436–440.
17. Meyer-Schwickerath R, Haug C, Hacker A, Fink F, Seidel D, Hartung HP, Haupts MR. Intracranial venous pressure is normal in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(5): 637–638.
18. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2007; 6(10): 903–912.
19. Narayana PA, Doyle TJ, Lai D, Wolinski JS. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 56–71.
20. Nelson F. Primary progressive multiple sclerosis: Understanding the differences. *United spinal's MS scene* 2009; 11: 1–3.
21. Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe JH, Polman C, Scheltens P, Rosier PF, Jongen PJ, Barkhof F. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121(Pt 4): 687–697.
22. Nosál V, Zeleňák K, Michalík J, Kantorová E, Sivák Š, Kurča E. Chronická cerebrospinálna venózná insuficiencia. *Neurologia* 2010; 5(3): 142–146.
23. Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, Köning N, Heesen C, Späth P, Andresen I. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler* 2007; 13(9): 1107–1117.
24. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdová E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302.
25. Rojas JJ, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1): CD006643.
26. Rojas JJ. Primary progressive MS. *MS in focus* 2009; 14: 1–3.
27. Tallantyre ER, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunamide. *Int MSJ* 2008; 15: 62–68.
28. Thompson A. Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Mult Scler* May 2004; 10(3) suppl: S2–S7.
29. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology* 2005; 65(12): 1919–1923.
30. Vachová M. Era nových léků v terapii roztroušené sklerózy. *Neurol. prax* 2009; 10(5): 286–290.
31. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, Horáková D, Havrdová E, Němcová J, Daneš J. Naše zkušenosti s MR monitorováním pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 106; 73(6): 716–720.
32. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease. *Ann Neurol* 2009; 65: 239–248.
33. Wiendl H, Hohlfeld R. Multiple sclerosis therapeutics: unexpected outcomes clouding undisputed successes. *Neurology* 2009; 72: 1008–1015.
34. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D, PRO-MiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 14–24.
35. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, Kendall BE, Rudge P, Thompson EJ, McDonald WI. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(1): 27–30.
36. Zivadinov R, Lopez-Soriano A, Weinstock-Guttman B, Schirda CV, Magnano CR, Dolic K, Kennedy CL, Brooks CL, Reuther JA, Hunt K, Andrews M, Dwyer MG, Hojnacki DW. Use of MR Venography for Characterization of the Extracranial Venous System in Patients with Multiple Sclerosis and Healthy Control Subjects. *Radiology* 2010; 258(2): 562–570.

Článek přijat redakcí: 25. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2011

MUDr. Gurčík Ladislav, PhD.
Neurologické oddelenie VNŠP Levoča,
člen skupiny Agel
Probstnerova cesta 2, 054 01 Levoča
lacigur@yahoo.com

